

EB病毒感染导致急性造血功能停滞一例 并文献复习

王梦莹

青岛大学医学部, 青岛大学附属医院血液科, 山东 青岛
Email: meng13287646480@163.com

收稿日期: 2021年7月2日; 录用日期: 2021年7月27日; 发布日期: 2021年8月4日

摘要

急性造血功能停滞(AHH)又称再障危象, 多数病例外周血呈现全血细胞减少。其起病急, 过程凶险, 易与其他疾病相混淆, 造成误诊, 及时明确诊断尤为重要。现将我院收治的1例该病例报告如下。

关键词

EB病毒, 感染, 急性造血功能停滞, 再障危象

Acute Arrest of Hemopoiesis Caused by Epstein-Barr Virus Infection: A Case Report and Relevant Literature Review

Mengying Wang

Medical Science Center of Qingdao University, Department of Hematology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong
Email: meng13287646480@163.com

Received: Jul. 2nd, 2021; accepted: Jul. 27th, 2021; published: Aug. 4th, 2021

Abstract

Acute arrest of hemopoiesis (AAH) is also called as aplastic crisis. In most cases, peripheral blood shows pancytopenia. It has a rapid onset and a dangerous process, which is easy to be confused with other diseases and cause misdiagnosis. It is especially important to make a clear diagnosis in

time. Such a case treated in our hospital will be reported below.

Keywords

Epstein-Barr Virus, Infection, Acute Arrest of Hematopoietic, Aplastic Crisis

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

急性造血功能停滞(AHH)又称再障危象,本病是在原有慢性贫血或其他疾病的基础上,常由药物、感染、射线、特殊药物等原因引起造血功能紊乱和代偿失调,表现为骨髓造血功能急性停滞,血细胞暂时性减少或缺如,诱因去除1~2周后血象恢复,是自限性、可逆性的良性血液系统疾病。为了加深对AHH的认识,我们对一例误诊为重型再生障碍性贫血的病例进行报导并复习相关文献。

2. 病例资料

患者,男性,64岁,因“发热3天”入院,既往有“美尼尔综合征”病史,否认有化学性物质、放射性物质、有毒物质接触史,否认特殊药物服用史。入院查体:体温36.9℃,脉搏78次/分,呼吸19次/分,血压124/59 mmHg。急性病容,双肺呼吸音粗,睑结膜苍白,巩膜无黄染,胸骨无压痛,全身浅表淋巴结未触及肿大,双肺呼吸音粗,未闻及干湿性啰音,心腹查体无特殊,双下肢无水肿。患者3天前无明显诱因出现发热,体温最高38.6℃,伴畏寒、寒战,伴咽痛,2020-12-26就诊于我院,血常规提示:WBC $0.26 \times 10^9/L$, NEU $0.01 \times 10^9/L$, RBC $3.43 \times 10^{12}/L$, HGB 123 g/L, PLT $32 \times 10^9/L$; CRP 123.0 g/L; 降钙素原 2.23 ng/mL; EB病毒抗体分析:EB病毒衣壳抗原 IgG (VCA-IgG) 24.37 AU/ml, EB病毒早期抗原 IgG (EA-IgG) 36.06 AU/ml。血凝常规:纤维蛋白原 5.56 g/L。白蛋白 36.73 g/L。尿常规:隐血 2+, 白细胞阴性;真菌 G 试验、曲霉菌 GM 试验、出血热病毒抗体、呼吸道病原体抗体、EB病毒 DNA、巨细胞病毒 DNA、肝炎全套、HIV 抗体、梅毒抗体均阴性。免疫球蛋白、免疫球蛋白轻链、ENA 酶谱、抗核抗体及滴度、肌钙蛋白、肝肾功未见异常。胸部 CT:双肺多发网状结节、斑片状磨玻璃影、模糊结节及片团影,边界欠清楚,部分病灶周围见晕征,部分位于支气管血管束旁。骨髓细胞形态学提示:1)骨髓增生减低。2)分类粒细胞偶见。3)红系比例减低,幼红偶见,成熟红细胞轻度大小不一,呈缙钱状排列。4)淋巴细胞比例偏高,占76%,形态多为小淋巴细胞及部分中等体积淋巴细胞。5)全片未见巨核细胞,血小板少见。6)浆细胞占18%,偶见双核浆细胞。7)全片可见部分组织细胞、网状组织等非造血细胞团。诊断:1)此部位浆细胞18%,建议结合免疫分型。2)增生不良骨髓象,再障观察待排,必要时建议换部位穿刺。骨髓活检:骨髓增生低下(10%),网状纤维染色(MF-0级)。流式细胞学:未见髓系原始细胞,未见单克隆浆细胞,淋巴细胞未见异常表型,粒系比例明显降低,未见单核细胞级有核红细胞。免疫分型电泳:微量 IgG-L 型。患者反复发热,C-反应蛋白、降钙素原等炎症指标偏高,院外反复发热,常规抗菌药物治疗效果差,粒细胞极度缺乏,根据粒细胞缺乏伴发热国内诊疗指南,给予亚胺培南西司他丁钠联合利奈唑胺、氟康唑广谱抗菌、球菌及真菌治疗,辅以粒细胞集落刺激因子、环孢素、复方皂矾丸、达那唑等促造血治疗。入院2天后再次复查骨髓穿刺,骨髓细胞形态学提示:1)增生低下骨髓象,G:E = 8.00:1。2)粒系比例占4%,红系比例占0.5%,各阶段细胞形态大致正常。3)成熟淋巴

比例占 78.5%，形态大致正常。4) 全片未见巨核细胞，血小板少见。5) 全片见 8.5%的浆细胞。患者反复高热，咽拭子培养为嗜麦芽窄食单胞菌，复查胸部 CT 提示侵袭性肺曲霉菌感染可能，合并恶性心律失常，有猝死风险，予以病重，根据药敏试验及影像学检查，调整抗菌药物为头孢哌酮舒巴坦抗感染联合伏立康唑、卡泊芬净抗真菌治疗。患者全血细胞减少，结合相关辅助检查不除外重型再生障碍性贫血可能，给予环孢素 A 100 mg 每日两次抑制免疫，粒细胞刺激因子、复方皂矾丸、达那唑促造血治疗 2 周后复查血常规：WBC $5.57 \times 10^9/L$ ，NEU $4.46 \times 10^9/L$ ，RBC $2.69 \times 10^{12}/L$ ，HGB 78 g/L，PLT $53 \times 10^9/L$ ，提示血象较前明显改善。因 EB 病毒抗原为阳性，所以病毒感染致 AHH 可能性大，经粒细胞刺激因子、重组人红细胞生成素、IL-11、重组人血小板生成素等促造血治疗，4 d 后体温恢复正常，门诊随访 2 个月血常规及骨髓象恢复正常，随访 6 月余病情无复发。

3. 讨论及文献复习

AHH 常继发于多种慢性溶血性疾病、溶血性贫血、缺铁性贫血、淋巴瘤等，也可偶发于血液病以外的疾病，如自身免疫性疾病、恶性肿瘤等。也可继发于病毒感染，如非典型肺炎、腮腺炎、传染性单核细胞增多症、微小病毒 B19、传染性肝炎病毒、EB 病毒等。某些药物也能诱发 AHH，如氯霉素、苯妥英钠、磺胺类药物、秋水仙碱等[1]。AHH 又称短暂性再生障碍性危象，可表现为一过性全血细胞减少，去除诱因后血象可恢复[2]。反应性浆细胞增多，可继发于慢性炎症、病毒感染(肝炎病毒、巨细胞病毒、EB 病毒、微小病毒 B19)、自身免疫性疾病、慢性肝病、变态反应性疾病、脂肪代谢障碍、恶性肿瘤等多种疾病[3]。

AHH 一般为回顾性诊断，但其过程凶险，多因并发症导致患者死亡。若诊断及时，治疗得当，疾病可获得良好转归，因此准确诊断对临床治疗至关重要[4]。此例患者入院时三系减少，粒细胞缺乏，入院后持续降低，伴发热，胸部 CT 提示肺部感染进行性加重且合并侵袭性曲霉菌感染，真菌 G 试验阳性。骨髓细胞形态学提示增生低下骨髓象，粒系、红系均增生低下，血小板少见，浆细胞比例增高。结合骨髓病理、免疫分型、流式细胞学、染色体等相关检查除外急性白血病、骨髓增生异常综合征、浆细胞疾病等导致三系减少的疾病，初期误诊为重型再生障碍性贫血，给予环孢素调节免疫，同时辅以积极抗感染治疗，粒细胞刺激因子、复方皂矾丸、达那唑等促造血治疗。2 周后患者血象迅速恢复，若为重型再生障碍性贫血，治疗效果不会如此显著，因此诊断为：病毒感染致 AHH 伴有反应性浆细胞增多，经粒细胞刺激因子、重组人红细胞生成素、IL-11、重组人血小板生成素等促造血治疗，4 d 后体温恢复正常，门诊随访 2 个月血常规及骨髓象恢复正常。

AHH 易与再生障碍性贫血(AA)相混淆，后者骨髓呈多部分增生减低，脂肪组织、淋巴等非造血细胞增多，外周血三系减少。出血倾向非常严重，不仅皮肤、粘膜出血，而且内脏出血常成为致死原因，血液学改变难以在短期内得到恢复，常无肝、脾、淋巴肿大。而急性造血功能停滞常有明确的发病原因，其血液学改变常为一过性，可在短期内恢复，可伴有肝脾肿大[5]。其他三系减少疾病，如阵发性睡眠性血红蛋白尿(PNH)、骨髓增生异常综合征(MDS)、递增生性急性白血病、原发性骨髓纤维化等疾病可通过骨髓活检、免疫分型、染色体等相鉴别。

本例患者 EB 病毒 DNA 低于检测值，但 EB 病毒 VCA-IgG、EA-IgG 偏高，考虑病毒感染相关 AHH，病毒感染中最常见的为微小病毒 B19，青少年感染比例约 15%~60%，成人高达 80% [6]。EB 病毒(EBV)感染导致的 AHH 报道少见。EBV 是一种人类疱疹病毒，世界大约 90%的人口被其持续感染，虽然大多数情况下是无症状感染，但其侵入人体 B 淋巴细胞影响机体免疫，导致自身免疫功能损伤[7]。在成年人早期原发性感染的人群中，50%会发展为有症状的疾病，原发性感染即：EB 病毒 VCA-IgG、EA-IgG 阳性或 EB 病毒 DNA 阳性，本例患者虽 EB 病毒 DNA 低于检测值，但其 VCA-IgG、EA-IgG 均升高，考虑

为 EB 病毒原发感染, EB 病毒早期易感染 B 细胞及上皮细胞, 在 B 细胞分化为浆细胞的过程中, 其可被重新激活[8]。EB 病毒可影响骨髓微环境, 表现为 CD4、CD8、NK 细胞数值下降, 造成免疫微环境失衡, 可能导致了 AHH 的发生[9]。

总之, 我们报导了一例病毒感染导致急性造血功能停滞, 其表现为三系减少, 粒细胞缺乏, 合并了严重肺部真菌感染, 过程凶险, 极易与重型再生障碍性贫血混淆, 对该类患者早期识别, 去除诱因, 减少感染、出血等并发症, 改善患者预后。

参考文献

- [1] 王威. 亚急性甲状腺炎合并急性造血功能停滞 1 例[J]. 国际检验医学杂志, 2017. 38(22): 3216.
- [2] Heimpel, H., *et al.* (2007) Aplastic Crisis as a Complication of Congenital Dyserythropoietic Anemia Type II. *Acta Haematologica*, **117**, 115-118. <https://doi.org/10.1159/000097360>
- [3] 周建中. 反应性浆细胞增多症患者骨髓浆细胞百分比改变[J]. 免疫学杂志, 2012. 28(1): 89-92.
- [4] Kapavarapu, P.K., *et al.* (2012) Transient Aplastic Crisis in Hereditary Elliptocytosis. *The Indian Journal of Pediatrics*, **79**, 1666-1668. <https://doi.org/10.1007/s12098-012-0684-1>
- [5] 梁廷中. 一例急性造血功能停滞三系减少的诊断分析[J]. 实验与检验医学, 2009, 27(4): 434-435.
- [6] Maple, P.A.C., *et al.* (2014) Identification of Past and Recent Parvovirus B19 Infection in Immunocompetent Individuals by Quantitative PCR and Enzyme Immunoassays: A Dual-Laboratory Study. *Journal of Clinical Microbiology*, **52**, 947-956. <https://doi.org/10.1128/JCM.02613-13>
- [7] 胡蝶, 等. EBV 感染与 CMV 感染对类风湿关节炎激素治疗临床转归的影响[J]. 中华医院感染学杂志, 2021(14): 2159-2163.
- [8] 刘丹, 马骁, 姜珊珊, 等. 成年人慢性活动性 EB 病毒感染相关 T 细胞淋巴瘤合并噬血细胞综合征一例并文献复习[J]. 白血病·淋巴瘤, 2021, 30(4): 220-223.
- [9] Aguayo, F., *et al.* (2021) Interplay between Epstein-Barr Virus Infection and Environmental Xenobiotic Exposure in Cancer. *Infectious Agents and Cancer*, **16**, Article Number: 50. <https://doi.org/10.1186/s13027-021-00391-2>